



# DILEMAS BIOÉTICOS EN DIAGNÓSTICO PRENATAL: TEST PRENATAL NO INVASIVO Y NUEVAS TECNOLOGÍAS

## BIOETHICAL DILEMMAS IN PRENATAL DIAGNOSIS: NON-INVASIVE PRENATAL TEST AND NEW TECHNOLOGIES

SÁNCHEZ MARÍN, JUAN PELEGRÍN; GARCÍA GONZÁLEZ, ELISA

*Hospital Universitario Miguel Servet*

*Sección Genética Prenatal y Citogenética del Servicio de Bioquímica Clínica*

*C/ Padre Arrupe, S/N*

*50009 Zaragoza*

*Teléfono 976765685. Extensión 142509*

*Fax 976765543*

*juanpelegrin.sanchez@gmail.com*

### RESUMEN:

**Palabras clave:**

Asesoramiento genético; Bioética; TPNI; Cribado genético prenatal; Síndrome de Down

Recibido: 09/06/2022

Aceptado: 18/08/2023

---

A toda mujer gestante del sistema nacional de salud de España se le ofrece la opción de controlar su embarazo con un cribado prenatal. Para mujeres en situación de alto riesgo, se cuenta hoy en día con técnicas no invasivas para el estudio de aneuploidías, que tienen la ventaja de no poner en peligro la vida del feto, facilitando un posterior diagnóstico genético prenatal. Sin embargo, a pesar de los posibles beneficios médicos tanto para las gestantes como para los fetos, la implementación generalizada de la prueba prenatal no invasiva (TPNI) plantea una serie de problemas éticos. El objetivo de este trabajo es explorar los aspectos éticos derivados de la implementación del TPNI desde la perspectiva de las principales corrientes filosóficas en bioética y sus implicaciones para el profesional sanitario. En particular, se centrará en los aspectos éticos planteados por el TPNI en base a las distintas corrientes bioéticas, los posibles dilemas éticos a los que se enfrenta el asesor clínico en base a estas corrientes y los requisitos que debe cumplir el asesoramiento genético para una implementación ética del TPNI en la práctica clínica aprovechando sus ventajas sin atender contra la dignidad humana.

### ABSTRACT:

**Keywords:**

Genetic counseling; Bioethics; NIPT; Prenatal genetic screening; Down syndrome

---

Every pregnant woman in the Spanish national health system is offered the option of controlling her pregnancy by means of prenatal screening. For women in a high-risk situation, non-invasive techniques for the detection of chromosomal aneuploidies are now available, which have the advantage of not endangering the life of the fetus, facilitating subsequent prenatal genetic diagnosis. However, despite the potential medical benefits for both pregnant women and fetuses, the widespread implementation of non-invasive prenatal testing (NIPT) raises a number of ethical issues. The objective of this work is to

explore the ethical aspects derived from the implementation of the NIPT from the perspective of the main philosophical currents in bioethics and their implications for the health professional. In particular, it focus on the ethical aspects raised by the NIPT according to the major bioethical currents, the possible ethical dilemmas that the clinical advisor faces based on these currents and the requirements that genetic counseling for an ethical implementation of NIPT in clinical practice taking advantage of its advantages without violate human dignity.

## 1. Introducción

El diagnóstico prenatal engloba todo un conjunto de pruebas durante el embarazo destinadas al diagnóstico de cualquier defecto congénito fetal. Estos defectos congénitos pueden llegar a estar presentes en torno al 6-8% de los nacimientos y pueden ser tanto a nivel molecular como a nivel morfológico, estructural o funcional. Según su causa, los diferenciamos en: Enfermedades hereditarias monogénicas o mendelianas; anomalías cromosómicas; enfermedades multifactoriales y malformaciones teratógenas por efecto ambiental<sup>1</sup>.

Para la detección de las trisomías más frecuentes (21, 18 y 13), se realiza un cribado combinado a todas las mujeres del sistema nacional de salud de España, en el cual se cuantifica en suero materno dos proteínas, la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción libre de la gonadotropina coriónica (f-hCG), combinado con una prueba por ultrasonido mediante ecografía para medir la translucencia nucal. Una vez normalizados dichos parámetros, medidos en MoM (múltiplos de la mediana según la edad gestacional), se determina el riesgo que pudiera tener el feto de padecer síndrome de Down (Trisomía del 21), Edwards (Trisomía del 18) o Patau (Trisomía del 13). Junto a lo mencionado anteriormente, se aplican otros datos que pueden influir en el riesgo a padecer dichos síndromes, como es la edad (muy importante >35 años) y el peso<sup>2</sup>, si la mujer es fumadora, diabética, etc.<sup>3</sup> El

cribado combinado tiene una sensibilidad que supera el 85% además de una tasa de falsos positivos de alrededor del 5%<sup>4</sup>. El punto de corte utilizado en España para considerar el cribado combinado alterado, varía entre 1/270 y 1/250<sup>5</sup>. Además, en la ecografía podemos observar otros tipos de anomalías morfológicas y estructurales como ausencia del hueso nasal, la longitud del fémur, frecuencia cardíaca fetal, etc. La información dada por el cribado, además de tratarse de información en términos de probabilidades o riesgos de la presencia de una anomalía y no de un diagnóstico seguro, presenta un relativo alto porcentaje tanto de falsos positivos como de falsos negativos<sup>4</sup>.

El método diagnóstico para confirmar o descartar la presencia de posibles anomalías en los casos de un riesgo elevado como resultado del cribado consiste en pruebas complejas, tales como la amniocentesis, biopsia corial o la ecografía morfológica, que suponen un elevado coste además de ser técnicas invasivas (las dos primeras) conllevando un cierto riesgo para la vida del feto<sup>6</sup>.

La finalidad del diagnóstico prenatal no es prevenir el nacimiento de niños con una condición, sino la de proporcionar información sobre la presencia o ausencia de anomalías genéticas en el feto que brinde opciones reproductivas a las mujeres embarazadas (y sus parejas). La elección de participar o no en el tamizaje y la decisión de qué hacer con el resultado es una elección personal

1 Sánchez Marín JP. *Biología molecular y genética humana*. RCA grupo editor, Madrid, 2021, pp. 37-38

2 Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. *Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma*. *Prenat Diagn*. 2013;33:662-6

3 Carlson LM, Vora NL. *Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools*. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017 Jun;44(2):245-256

4 *Practice bulletin No. 163: Screening for fetal aneuploidy*. *Obstet Gynecol*. 2016;127(5):e123-37

5 Alcaine MJ, Aulesa C, Barrenechea E, Casals E, González C, Martín I, et al. *Estado actual del cribado prenatal de cromosopatías en España: Resultados encuesta SEQC 2013*. *Rev Lab Clin*. 2015;8:138-48

6 Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. *Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Oct;54(4):442-451

que la mujer embarazada y su pareja deben tomar por sí misma en base a sus valores y convicciones morales.

Estudios sobre la participación en el cribado prenatal han demostrado que, el carácter incierto de la información y la necesidad de realizar un test invasivo con riesgo para la vida, no solo dificulta la decisión por parte de la gestante sobre la conveniencia o necesidad de realizar dichos test, sino que, además, actúan como barreras morales para justificar su rechazo ante una presión tecnológica y social creciente para emplear todos los medios disponibles que aseguren un futuro nacido sano<sup>7</sup>.

Estas barreras (morales) podrían desaparecer (o aumentar) con la implementación actual en los laboratorios clínicos del Test Prenatal No Invasivo (TPNI). El TPNI es un test de cribado que analiza el ADN fetal proveniente de la placenta que está presente en torno a un 3-6% en la sangre materna. Esta técnica se utiliza sobre todo para detectar aneuploidías en los cromosomas 21, 18, 13, X e Y del feto, que son la causa de los principales síndromes de morbimortalidad<sup>8</sup>.

En comparación con las técnicas anteriores de diagnóstico prenatal el TPNI ofrece una tasa de detección más alta para el síndrome de Down, el síndrome de Edwards y el síndrome de Patau, reduciendo (hasta en un 50%) la necesidad de realizar pruebas invasivas<sup>9</sup>. La técnica no supone ningún riesgo para la madre y el feto siendo un método sencillo y de relativo bajo coste (en comparación con otras técnicas como amniocentesis, biopsia corial o la ecografía)<sup>10</sup>.

El TPNI, como toda tecnología, está sometido a un proceso de evolución constante. Este test puede ser también utilizado para la detección de otros tipos de anomalías congénitas, aparte de las trisomías anteriormente

descritas. Estos avances han llevado a poder incrementar el diagnóstico prenatal de enfermedades tales como el síndrome de delección 1p36, síndrome de Angelman y Prader-Willi (síndrome de microdelección en el cromosoma 15q11q13), síndrome de DiGeorge (cromosoma 22q11.2), etc.<sup>11</sup> Es posible que con el avance de la ciencia y la tecnología, en un futuro no muy lejano, este pequeño porcentaje de ADN fetal sea suficiente para detectar cualquier anomalía genómica que suponga una esperanza de vida inferior a la media, o simplemente detectar enfermedades o síndromes con cierta morbilidad de manifestación tardía en la infancia o incluso en la edad adulta o con consecuencias clínicas desconocidas<sup>12</sup>.

Desde la introducción del TPNI en los laboratorios clínicos, algunos autores han manifestado su preocupación de que estas características positivas del TPNI puedan resultar tanto en una obligación moral como en una presión por parte de la sociedad de usar este test. Es decir, que las ventajas técnicas del TPNI, en comparación con el cribado prenatal de primer trimestre, resulten en un imperativo tecnológico que lleva a la pareja a aceptar este test como parte de su responsabilidad de cuidar y asegurar la salud de su hijo, presionándola a tomar ciertas decisiones reproductivas<sup>13</sup>, sin considerar los aspectos éticos relacionados con su uso. Esto podría disminuir su autonomía, aspecto que es central en el diagnóstico prenatal, ya que es importante que no se convierta en un test rutinario o que éste se haga como respuesta a una supuesta obligación social con la finalidad de demostrar a la sociedad que es el ser una madre responsable<sup>14,15</sup>.

11 Kucharik M, Gnip A, Hyblova M, Budis J, Strieskova L, Haranyova M, et al. *Non-invasive prenatal testing (NIPT) by low coverage genomic sequencing: Detection limits of screened chromosomal microdeletions*. PLoS One. 2020 Aug 26;15(8):e0238245

12 Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al; European Society of Human Genetics; American Society of Human Genetics. *Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening*. Eur J Hum Genet. 2015 Nov;23(11):1438-50

13 Griffin B, Edwards S, Chitty LS, Lewis C. *Clinical, social and ethical issues associated with non-invasive prenatal testing for aneuploidy*. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2018 Mar;39(1):11-18

14 Bowman-Smart H, Savulescu J, Gyngell C, Mand C, Delatycki MB. *Sex selection and non-invasive prenatal testing: A review of current practices, evidence, and ethical issues*. Prenat Diagn. 2020 Mar;40(4):398-407

15 Farrell RM, Mercer MB, Agatista PK, Smith MB, Philipson E. *It's More Than a Blood Test: Patients' Perspectives on Noninvasive Prenatal Testing*. J Clin Med. 2014 Jun 19;3(2):614-31

7 Artal R, Rubinfeld S. *Ethical issues in research*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Aug;43:107-114

8 Juvet LK, Ormstad SS, Stoinska Schneider A, Solberg B, Arentz Hansen H, Kvamme MK, et al. *Non-Invasive Prenatal Test (NIPT) for Identification of Trisomy 21, 18 and 13*. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at the Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2016 Dec 16. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2016-18.

9 Skrzypek H, Hui L. *Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;42:26-38

10 Suciú ID, Toader OD, Galeva S, Pop L. *Non-Invasive Prenatal Testing beyond Trisomies*. J Med Life. 2019 Jul-Sep;12(3):221-224.

El objetivo de este trabajo es explorar los aspectos éticos derivados de la implementación del TPNI desde la perspectiva de las principales corrientes bioética y sus implicaciones para el profesional sanitario, en concreto: Los posibles dilemas éticos a los que se enfrenta el asesor clínico y los requisitos que debe cumplir el asesoramiento genético para una implementación ética del TPNI en la práctica clínica, que esté acorde con la dignidad del no nacido.

Antes de pasar a discutir los aspectos éticos, se expondrán brevemente las propiedades científicas del TPNI, mencionado sus ventajas e inconvenientes.

## 2. Aspectos técnicos del TPNI

En el año 1997 se descubrió que en la sangre periférica de mujeres embarazadas circula una fracción de ADN fetal extracelular<sup>16</sup>. Este ADN fetal es de origen placentario y proviene de trofoblastos apoptóticos, siendo detectable a partir de la cuarta semana de gestación, llegando a constituir a partir de la décima semana en torno al 3-6% y hasta más del 10% del ADN total presente en sangre materna. Para el diagnóstico de aneuploidías fetales en sangre de la gestante se utilizan primordialmente dos técnicas de secuenciación masiva:

- Secuenciación Masiva en Paralelo (Shotgun) (en inglés, Massively Parallel Shotgun Sequencing, MPSS<sup>17</sup>): Se secuencian todo el genoma fetal circulante. Posteriormente se realiza el análisis bioinformático de cada secuencia que ha sido amplificada en base a un genoma de referencia de *Homo sapiens* con la finalidad de identificar el cromosoma de origen. En base a análisis de haplotipos, se diferencia a la vez el origen de dicho ADN amplificado, es decir si éste es del feto o de la madre.
- Análisis Digital de Regiones Seleccionadas (en inglés, Digital Analysis of Selected Regions,

DANSR<sup>18</sup>): Se secuencian y se amplifican zonas de interés que pertenecen a los cromosomas estudiados y después estas regiones se analizan mediante "microarrays" y sistemas bioinformáticos con el fin de diferenciar los pequeños cambios nucleotídicos que existen entre el ADN del feto y el de la madre, además de cuantificar el ADN fetal.

### 2.1. Ventajas del TPNI

El descubrimiento de este tipo de ADN fetal extracelular en sangre materna es de gran utilidad en la práctica clínica, ya que gracias a la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (en inglés Polymerase Chain Reaction, PCR), por muy pequeño que sea el tamaño del gen o de una determinada mutación, se podría, en principio, detectar cualquier anomalía genética sin la ayuda de técnicas invasivas con un riesgo en la vida del feto<sup>19</sup>.

Además, el análisis del ADN fetal permite determinar el sexo del feto lo que puede ser de gran relevancia para el diagnóstico de enfermedades ligadas al sexo, como la distrofia muscular de Duchenne, la hemofilia o el síndrome del X frágil. Con esta técnica, se puede además determinar el fenotipo Rh fetal, una posibilidad altamente interesante en casos de grupo sanguíneo fetal D, ya que podremos anticiparnos a una enfermedad hemolítica perinatal causada por aloanticuerpos maternos dirigidos contra los antígenos presentes en los hematíes del feto heredados del padre, evitando así la morbimortalidad fetal y/o neonatal<sup>20</sup>.

### 2.2. Limitaciones del TPNI

A pesar de que el TPNI es una técnica novedosa con grandes ventajas, también presenta una serie de limitaciones.

18 Sparks AB, Wang ET, Struble CA, Barrett W, Stokowski R, McBride C, et al. *Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy*. Prenat Diagn. 2012 Jan;32(1):3-9

19 Beta J, Lesmes-Heredía C, Bedetti C, Akolekar R. *Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature*. Minerva Ginecol. 2018 Apr;70(2):215-219

20 Sillence KA, Roberts LA, Hollands HJ, Thompson HP, Kiernan M, Madgett TE, et al. *Fetal Sex and RHD Genotyping with Digital PCR Demonstrates Greater Sensitivity than Real-time PCR*. Clin Chem 2015;61:1399-407

16 Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. *Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum*. Lancet. 1997 Aug 16;350(9076):485-7

17 Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, et al. *Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women*. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 10;11(11):CD011767

En primer lugar, aunque el test tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 99%, no se considera una prueba diagnóstica, sino de cribado, debido a la presencia actualmente de falsos positivos. Para las trisomías 21, 18 y 13, se ha descrito una sensibilidad (verdaderos positivos derivados de un resultado positivo) del 99,3% y una especificidad (verdaderos negativos derivados de un resultado negativo) del 99,9%<sup>21</sup>. El porcentaje descrito de falsos positivos está entre 0,6-0,7%, por lo que se recomienda no elevar este estudio a la categoría de método diagnóstico, teniendo que confirmar un resultado positivo por técnicas invasivas, tales como la amniocentesis o biopsia de vellosidad corial. A la hora de la práctica, el TPNI presenta un valor predictivo positivo (VPP) (probabilidad real de tener una aneuploidía con un resultado del test positivo) cercano al 100% únicamente para la trisomía del 21, más concretamente un VPP en torno al 94%<sup>22</sup>, siendo para las trisomías del 18 y del 13 aún menor, con un 80% y un 67% respectivamente<sup>18</sup>.

Otra de las limitaciones a tener en cuenta es que los resultados pueden no ser concluyentes si la cantidad de ADN fetal en sangre materna es inferior al 3-4%<sup>8</sup>, limitando así la posibilidad de obtener un resultado fiable en gestantes obesas con un peso superior a 90 Kg o índice de masa corporal (IMC) superior a 40 ya que el incremento de masa corporal reduce el porcentaje de fracción fetal en sangre materna<sup>2</sup>. En casos de baja cantidad de ADN fetal se necesitarían más de 40 ciclos en la técnica de detección por PCR, conllevando a ciertos aspectos negativos, como casos de contaminación (amplificaciones inespecíficas).

Una limitación adicional del TPNI es la imposibilidad de detectar actualmente con gran precisión translocaciones no equilibradas (deleciones o duplicaciones). Por

ejemplo, un resultado positivo de síndrome de Down no se podrá distinguir si éste es causado por un cromosoma 21 extra o por una translocación robertsoniana que implica al 21 junto a otro cromosoma acrocéntrico (por ejemplo, el 14).

Además, aunque el TPNI es una técnica de gran utilidad para la detección de aneuploidías, no provee información lo suficientemente específica sobre anomalías cromosómicas más allá de las trisomías 21, 18 y 13. Se han descrito VPPs de aproximadamente el 15%<sup>17</sup> para el resto de aneuploidías y del 14,9%<sup>19</sup> para la detección de deleciones o duplicaciones, de las cuales solo un 6%<sup>19</sup> estaban asociadas con los hallazgos ecográficos fetales.

Por último, el ADN fetal que se analiza es de origen placentario y, por tanto, los resultados obtenidos pueden no coincidir con el complemento genético del feto. Por ejemplo, se han descrito casos de falsos positivos debidos a neoplasia materna o a mosaicismo placentario en los que el feto no se vería afectado.

### 3. Aspectos éticos relacionados con el TPNI

Mientras que la naturaleza invasiva de los tests diagnósticos actuales obliga a las gestantes a considerar cuidadosamente su elección, el hecho de que el TPNI ofrezca información fiable sin ningún riesgo para la madre y el feto, disminuyendo las pérdidas fetales por el uso de test invasivos, hace que el paso a dicha prueba sea más pequeño, lo que puede ser tanto una ventaja como una desventaja. Varios estudios sobre TPNI han señalado el riesgo de caer en un imperativo tecnológico en el que las mujeres experimentan la presión social para someterse a una prueba que se considera segura y "conveniente"<sup>23</sup>.

A continuación, se exponen los aspectos éticos derivados de la implementación del TPNI desde la perspectiva de las distintas principales corrientes bioéticas y los posibles dilemas a los que se enfrenta el asesor clínico.

21 Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. *Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis*. *BMJ Open* 2016;6:e010002

22 Van der Meij KRM, Sijm EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, et al. *Dutch NIPT Consortium. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands*. *Am J Hum Genet*. 2019 Dec 5;105(6):1091-1101

23 Lewis C, Silcock C, Chitty LS. *Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake*. *Public Health Genomics* 2013; 16(5):223-23

### 3.1. Aspectos éticos derivados de la implementación del TPNI desde la perspectiva de las distintas corrientes filosóficas en bioética

Dependiendo de la corriente filosófica (bioética personalista, universalista, utilitarista o principialismo), la utilización de este avance tecnológico estaría más o menos justificado. A continuación, se expone una valoración ética del uso del TPNI en base a las distintas escuelas filosóficas:

- Bioética utilitarista: Esta corriente determina el bien o mal de una acción exclusivamente en base a las consecuencias derivadas de ésta. El principio básico de esta corriente reside en la búsqueda del “mayor bien para el mayor número de personas<sup>24</sup>”. Es decir, la calidad de vida y los intereses de una sociedad en general estarán por encima del valor de la vida de los individuos. Las decisiones éticas van enfocadas a la “utilidad” que se reportará para la sociedad, a través de un cálculo de beneficios-perjuicios, de placeres y dolores a evitar<sup>25</sup>. Esta corriente es partidaria de una visión eugenésica que, apuesta por el control de las características de la descendencia, rechazando el valor de la diversidad funcional (discapacidad). En base a estas consideraciones, el utilitarismo justificaría (y alentaría) el uso del TPNI, no solo para la detección de las principales trisomías, como sucede actualmente, sino también del resto de aneuploidías, y para el diagnóstico de microduplicaciones o microdelecciones, aunque éstas tengan tasas de falsos positivos muy elevadas. Aunque la tasa de VPPs sea baja, la posibilidad de detectar un verdadero positivo se consideraría como ventajosa al permitir el diagnóstico de individuos con una anomalía genética asociada a una calidad de vida inferior, evitando así el nacimiento de éstos (a pesar de desconocer la gravedad de esa anomalía). La sociedad resultaría también beneficia-

da, reduciendo así el número de visitas hospitalarias por encima de la media de la actual. Además, el uso del TPNI disminuiría el uso de test invasivos siendo una consecuencia positiva en términos de coste-beneficio, y, en consecuencia, también se disminuiría el riesgo de pérdidas fetales además de la ansiedad y angustia que esto supondría tanto al futuro individuo como a los progenitores<sup>26</sup>.

- Bioética personalista: Esta corriente parte del principio del valor absoluto de la persona humana y de su dignidad como tal. Su finalidad es la protección de todo ser humano desde el momento de la concepción hasta la muerte natural. Es decir, el bien de la persona se considera por encima de otros intereses particulares o de una sociedad. Esta corriente considera la persona como una unidad formada por una dimensión material (cuerpo) y una dimensión inmaterial o trascendente (espíritu y alma). Esta filosofía considera que al feto como ser humano -enfermo o no- se le debe el mismo respeto a la vida, al cuerpo, a la identidad, dignidad, libertad, autonomía, solidaridad humana y justicia que al adulto<sup>22</sup>. Por lo tanto, el personalismo rechazaría el uso del TPNI con la finalidad de prevención del nacimiento de fetos portadores de alguna anomalía mediante el aborto selectivo al atentar contra el derecho a la vida del feto y al reforzar la imagen de la persona con discapacidad como un individuo a excluir de la sociedad. Por otra parte, el personalismo no se opondría al uso del TPNI en casos médicamente justificados, con fines informativos, y como preparación para el nacimiento de un hijo con una posible anomalía genética. En este caso, el personalismo podría incluso considerar este test como obligación moral, siempre y cuando este conocimiento pudiera ser utilizado en beneficio del futuro nacido, por ejemplo, poner todos los medios necesarios, como la preparación de un

24 Escobar-Picasso Emilio, Escobar-Cosme Ana Laura. *Principales corrientes filosóficas en bioética*. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2010 Jun; 67( 3 ): 196-203

25 Ortiz Lluca E. *Personalist bioethics and utilitarian bioethics*. Cuad Bioet. 2013 Jan-Apr;24(80):57-65

26 Swedish Council on Health Technology Assessment. *Prenatal Diagnosis Through Next Generation Sequencing (NGS)*. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2016 Feb. SBU Assessments No. 247

parto complicado o el suministro de cuidados necesarios en el momento del nacimiento.

- Bioética universalista: Los seguidores de esta corriente aspiran a una ética basada en principios universales<sup>27</sup> que puedan ser aceptados por la mayoría de las personas partícipes de un problema ético determinado. Ante la utopía de poder llegar a una “ética universal”, la opción alternativa que se plantea es la del consenso, siendo éste la única fuente de autoridad. Ante esta postura, el uso del TPNI estaría indicado exclusivamente para la detección de las trisomías 21, 18 y 13<sup>28</sup>, ya que tienen una alta tasa de VPPs, no así para el resto de aneuploidías dado su baja tasa de VPP. La falta de fiabilidad científica se traduce en una falta de consenso entre los expertos sobre la adecuación de su uso para la detección de otras anomalías. Los comités de bioética hospitalaria se inspiran en esta corriente para la resolución de dilemas éticos y la formulación de protocolos en los que se incluye la medicina basada en la evidencia científica y la opinión del mayor número posible de expertos de distintas disciplinas. Es como firmar una “garantía” de que todo estudio que se realice en ámbito hospitalario tenga un alto porcentaje de éxito, de que ese resultado sea un verdadero positivo. Hay que tener en cuenta también el posible daño moral que sufre la gestante ante un resultado realmente de dudosa positividad debido a la falta de información de este estudio (si el estudio de cribado ampliado no está validado en la actualidad, se ha de informar a la paciente como estudio experimental).
- Principialismo bioético: Esta corriente bioética se basa en 4 principios; beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia establecidos por Beauchamp y Childress en su libro “Principios de ética

biomédica”<sup>29</sup>. Según estos principios, el clínico tiene la obligación moral de buscar siempre el bien del paciente y evitar o minimizar el daño respetando siempre sus valores y preferencias<sup>30</sup>. Tanto el principio de beneficencia como el de no maleficencia justificarían el uso del TPNI únicamente para la detección de las trisomías con mayores tasas de VPPs, ya que un resultado positivo de una aneuploidía con bajo VPP, no aportaría ningún beneficio al no nacido y conllevaría daño psicológico importante a la gestante, teniendo que confirmar dicho hallazgo mediante una técnica invasiva, con las implicaciones de ansiedad y estrés que esta técnica conlleva, además de un cierto riesgo para la vida del feto. Por otro lado, según el principio de autonomía, la gestante tiene el derecho de decidir libremente sobre si desea o no realizar el TPNI y la información que desea recibir (el TPNI de las trisomías más comunes, o el TPNI ampliado al estudio de todos los cromosomas, independientemente del VPP). No obstante, el principio de autonomía no justifica la decisión de interrumpir el embarazo, sobre todo en el caso de anomalías de las que se desconocen las consecuencias clínicas. El principio de autonomía exige que el clínico haya realizado el asesoramiento genético pre-test y le haya explicado las ventajas e inconvenientes de cada una de estas opciones. Por último, el principio de justicia exige que todas las gestantes tengan el mismo acceso a los medios disponibles para controlar su embarazo, sin que exista ningún tipo de discriminación (económica, social, racial, religiosa, etc.). Sin embargo, la distribución equitativa de los recursos médicos según las necesidades de cada individuo limitaría el uso del TPNI a la detección de las trisomías 21, 18 y 13. El uso del TPNI para la detección de anomalías con un bajo VPP estaría justificado sólo en el caso de embarazos con un alto riesgo fetal

27 Durante C. *Bioethics and multiculturalism: Nuancing the discussion*. J Med Ethics. 2018 Feb;44(2):77-83

28 Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. *Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: A position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics*. Genet Med. 2016 Oct;18(10):1056-65

29 Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of bioethics 7th ed*. Oxford University Press; 2013

30 Varkey B. *Principles of Clinical Ethics and Their Application to Practice*. Med Princ Pract. 2021;30(1):17-28

de padecer algunas de estas anomalías. Este principio de justicia en el caso del uso del TPNI está supeditado a los protocolos que se realizan en el sistema nacional de salud. En base al estudio del cribado prenatal, cada comunidad autónoma tiene un protocolo de actuación que dictamina que a partir de un determinado valor de riesgo estará justificado el uso del TPNI. La medicina basada en la evidencia juega un papel muy importante de manera indirecta en este principio, ya que en base a ella se realizará el estudio de cribado de aneuploidías que en la actualidad otorguen tasas de VPPs más elevadas.

### 3.2. Posibles dilemas a los que enfrenta el asesor clínico en base a las distintas corrientes

El asesoramiento o consejo genético es un acto médico en sí que además conlleva unas implicaciones éticas muy significativas. El respeto a la autonomía de la gestante exige que el clínico deba mantener una posición neutra, es decir, no debe tratar de imponer sus valores o principios y debe respetar la decisión de la pareja proporcionando la información necesaria para la toma de decisiones de un modo lo más objetivamente posible<sup>23</sup>.

Por otro lado, se espera del asesor clínico que brinde a la gestante y, en su caso, la pareja, el apoyo psicológico, emocional y moral en la decisión a tomar en casos en los que se diagnostica una determinada anomalía genética en el feto<sup>31</sup>. La necesidad de apoyarlos en la toma de decisiones junto con el respeto a su libertad manteniendo una posición neutral puede ocasionar un conflicto ético en el clínico en los casos en los que exista una discrepancia sobre lo que se considera como la decisión más acertada en beneficio de la madre y el feto. En estas situaciones, el aceptar que la decisión resida solamente en la pareja puede interpretarse no sólo como una manera de respetar y aceptar la autonomía reproductiva de éstos, sino que también se puede considerar como una absolución de la responsabilidad moral

del médico en la toma de decisiones del paciente. Por lo que si el clínico expresa su propio juicio respetuosamente dentro de una relación clínica adecuada no debe ser considerado como una intromisión ilícita en la libertad de la mujer o de las parejas.

Actualmente, el TPNI no puede ser usado como herramienta diagnóstica dado el bajo valor de VPPs para la mayoría de aneuploidías, por lo que la American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), siguiendo la corriente bioética universalista, no recomienda el screening de aneuploidías que no sean las de los cromosomas 21, 18 y 13<sup>28</sup>. Además del TPNI ampliado para el estudio de todas las aneuploidías, existe también la opción de ampliación del TPNI a la detección de posibles microduplicaciones y microdeleciones. En este caso nos encontraríamos en una situación similar, ya que la obtención de un falso positivo es incluso más elevada que en el caso de una determinada aneuploidía, por lo tanto, el número de técnicas invasivas puede ir en aumento para confirmar este hallazgo. La extensión del TPNI a este tipo de anomalías plantearía también un dilema moral a la pareja, ya que, por un lado, les informamos de un TPNI anormal que posiblemente se trate de un falso positivo, y la única manera de confirmar este hallazgo es realizar una amniocentesis o biopsia corial, con el evidente riesgo de pérdida fetal.

En esta situación la figura del asesor clínico desempeña un papel (moral) relevante como facilitador de la toma de decisiones autónomas. Por una parte, aportando la mayor información posible en base a las evidencias científicas actuales tanto en el asesoramiento pre-test como en el post-test, ya que el desconocimiento es lo que lleva a la gestante y en su caso pareja a una situación dubitativa con mucha ansiedad. Por otra parte, brindando apoyo psicológico y moral ante la confirmación de una posible anomalía cromosómica. Ante esta situación, es de vital importancia cómo informar de un modo claro dichos hallazgos, para que se pueda tomar una decisión informada, ya que el problema que conlleva informar un resultado con un VPP bajo es la angustia y ansiedad que se pueda ocasionar, no habiendo actualmente (en ciertos casos) evidencias científicas

31 Hodgson JM, Gillam LH, Sahhar MA, Metcalfe SA. «*Testing times, challenging choices*»: An Australian study of prenatal genetic counseling». J. Genet Counsel, 19, 2010, pp. 22-37



y consecuencias clínicas del todo claras para la vida del futuro nacido.

Como se ha mencionado anteriormente, en la actualidad, el TPNI no es un método diagnóstico "per se", pero es posible que, en un futuro no muy lejano, con el avance tecnológico y científico, llegue a serlo. Entonces sería posible hallar síndromes de microdelección o microduplicación o incluso determinadas enfermedades de herencia monogénica que conllevaran en el futuro adulto una cierta morbilidad a pesar de que su esperanza de vida sea prácticamente la misma que un individuo sin ninguna anomalía genética. La decisión de la pareja de abortar ante un feto con una trisomía del 18 o del 13 podría llegar a considerarse en alguna corriente bioética moralmente menos controvertida en base a la baja esperanza de vida asociada con estas anomalías y para evitar el dolor de los padres producido por la muerte prematura de un hijo, aunque se ha evidenciado una alta tasa de estrés, ansiedad y depresión<sup>32,33</sup> de estos padres tras abortos por estas causas, además de cierto sentimiento de culpabilidad. Pero, ¿y si nos vemos en un futuro no muy lejano casos de abortos en fetos sin anomalías morfológicas con un diagnóstico prenatal de una mutación en un gen que exprese una determinada enfermedad menor, no en el feto, sino en la edad adulta? En estas situaciones, la labor del asesor clínico, puede suponer un reto a la vez que un dilema moral. En esta situación, el clínico, al informar el resultado prenatal, deberá informar todas las manifestaciones clínicas futuras, junto a los problemas de morbilidad que suponga para el futuro nacido en edad adulta. Será clave la manera de informar dicho hallazgo, ya que la pareja podría tomar una decisión precipitada (plantearse el aborto) al escuchar en primera instancia que su futuro hijo tendrá una alteración genética (aunque sea menor). El asesor clínico, en estos casos, debe concienciar a la pareja de que casi ningún sujeto tiene el código genético "perfecto" y que

esa nueva vida de la que podrían querer desprenderse por alteraciones genéticas "menores" es tan digna y se le debe el mismo respeto que a ellos mismos. Incluso yendo más allá, podríamos plantear el establecer que los clínicos no tengan la obligación de informar sobre ciertas mutaciones "menores" que no produzcan una reducción considerable en la esperanza de vida de este nuevo ser, ya que la presión social, en ocasiones puede ejercer el efecto en una determinada pareja de la decisión del aborto por mutaciones "menores" debido al desconocimiento e incluso a la mala información proporcionada por allegados, familiares, etc.

El consejo genético presenta ciertos dilemas adicionales, por ejemplo, en el caso de que ciertas parejas se acojan al "derecho a no saber" y otras que, ante una tara genética desconocida o con poca incidencia en la población mundial, exijan el que se les proporcione información sobre las consecuencias para la vida futura de su hijo. Aunque el derecho a no saber forma parte del principio de autonomía del paciente, hay que tener en cuenta que, en algunos casos particulares, sería un derecho relativo, ya que puede haber casos de abortos prematuros que puedan llegar a poner en riesgo la vida de la madre o en el caso del feto, anomalías genéticas considerables que hagan que, a lo largo de la gestación, la vida del feto se haga inviable. Por lo tanto, es de gran importancia la información aportada para que ésta pueda ser utilizada a la hora de proteger la vida del feto.

Una problemática relacionada con el diagnóstico genético prenatal es su posible utilización por cierta parte de la sociedad como un instrumento de eugenesia y de estigmatización<sup>34</sup> hacia individuos con determinadas anomalías genéticas que suponen discapacidad y crean en algunos casos dependencia de un familiar o allegado. La ignorancia y el desconocimiento del grado y la naturaleza de una determinada discapacidad puede llevar a los padres a tomar una decisión precipitada sobre la interrupción del embarazo<sup>35</sup>. De aquí la impor-

32 Sun S, Hao Y, Qian J, Wang F, Sun Y, Yu X. *Incidence and predictors of paternal anxiety and depression following fetal abnormalities requiring pregnancy termination: A cross-sectional study in China*. BMC Pregnancy Childbirth. 2022 May 26;22(1):440

33 González-Ramos Z, Zuriguel-Pérez E, Albacar-Riobóo N, Casadó-Marín L. *The emotional responses of women when terminating a pregnancy for medical reasons: A scoping review*. Midwifery. 2021 Dec;103:103095

34 Huiracocha L, Almeida C, Huiracocha K, Arteaga J, Arteaga A, Blume S. *Parenting children with Down syndrome: Societal influences*. J Child Health Care. 2017 Dec;21(4):488-497

35 Parens E, Asch A. *«Disability rights critique of prenatal*

tancia de informar bien a los padres basándose en la evidencia científica.

Pero, ¿y si la pareja acepta seguir con la gestación de un feto con alteraciones genéticas que le produzcan serios problemas de morbilidad, reducción de la esperanza de vida media, y, sobre todo, que tengan cierto grado de discapacidad que les conviertan en personas dependientes? La disminución del número de personas con discapacidad vinculada al desarrollo y perfeccionamiento técnico del diagnóstico genético prenatal parece revelar una actitud social de animadversión hacia personas dependientes o con discapacidad<sup>36</sup>. La sociedad trata de “justificar” estos defectos fenotípicos por motivos económicos, aludiendo que sería mucho más rentable la interrupción de la gestación, si con ello ahorramos los costes de atención que estas personas necesitan en materia social y terapéutica. Ante esta actitud no hay que olvidar, ante todo, que todo ser humano posee una dignidad intrínseca por el mero hecho de ser persona, independientemente de su estado de salud, lo que exige que se trate a aquellos individuos con una discapacidad con el mismo respeto que se trata a personas sin ningún tipo de anomalía congénita. Muchas asociaciones de discapacidad e incluso la Organización Internacional de Personas con Discapacidad están en contra del diagnóstico genético prenatal, afirmando que con estos estudios se atenta no solo contra el derecho a la vida de personas con una discapacidad, sino que también contribuye a una negación del derecho de igualdad de oportunidades y no discriminación<sup>37</sup>. Estas asociaciones exigen a la sociedad que se deje de presionar a las mujeres para interrumpir una gestación y reclaman que no se marquen líneas divisorias a la hora de diagnosticar distintos tipos de deficiencias, llegando incluso a pedir la prohibición de este tipo de diagnósticos fetales. Con respecto a esta última exigencia, no sería del todo correcto prohibir estos estudios genéticos, ya

que, en ocasiones, la vida de la gestante puede correr riesgo. Además, como se mencionó anteriormente en el caso de anomalías genéticas incompatibles con la vida en estadios más avanzados del embarazo el proporcionar información por medio de un test prenatal puede ayudar a evitar el dolor y angustia de la madre ante un aborto en avanzada gestación. No obstante, considero acertado alzar la voz en contra de la presión que la sociedad ejerce contra la mujer para abortar. Parece ser que nuestra sociedad, aunque legalmente acepte y apoye a nuevas vidas con discapacidad, hay cierta estigmatización con este tipo de individuos al no considerarlos como “normales”. De hecho, una mujer gestante diagnosticada de una trisomía del 21, puede verse presionada a interrumpir el embarazo<sup>38</sup> por parte de sus familiares, allegados, e incluso de su pareja.

Estas consideraciones denotan la importancia de reflexionar sobre la posible repercusión de las características beneficiosas del TPNI en la presión social sobre los padres para controlar la salud del feto con el objetivo de evitar un hijo con anomalías. Con el fin de evitar esta presión el asesor genético desempeña un papel relevante dirigiendo a los padres a asociaciones de padres con hijos con discapacidad para que les brinden apoyo psicológico y consejo y compartan experiencias con otros padres con hijos con anomalías genéticas que fenotípicamente se manifiestan en problemas de dependencia y discapacidad.

### 3.3. Requisitos que debe cumplir el asesoramiento genético para una implementación ética de TPNI en la práctica clínica

El objetivo del asesoramiento genético es el acompañamiento a la toma de decisiones de la pareja por parte del profesional para facilitar una elección personal informada, tanto antes de realizar el test, como una vez obtenido el diagnóstico prenatal, además de brindar un apoyo moral y psicológico. Este objetivo exige el proporcionar la información necesaria acerca de los aspectos

*genetic testing: reflections and recommendations*». *Mental, Retard and Develop. Disabilities Res. Reviews* 9, 2003, pp. 40-47

36 Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Holzgreve W. *Do non-invasive prenatal tests promote discrimination against people with Down syndrome? What should be done?* *J Perinat Med.* 2021 May 31;49(8):965-971

37 Vargas Aldecoa T. *Ethics in the communication of Down syndrome diagnosis.* *Cuad Bioet.* 2019 Sep-Dec;30(100):315-329

38 Dufner A. *Non-invasive prenatal testing (NIPT): Does the practice discriminate against persons with disabilities?* *J Perinat Med.* 2021 Jul 6;49(8):945-948

técnicos del test y de los problemas éticos que puede conllevar la información proporcionada de forma clara y comprensible.

Las ventajas del TPNI sobre los métodos tradicionales de cribado hace que el asesoramiento genético sea de especial relevancia estableciendo una serie de condiciones para asegurar que los padres no realicen el TPNI bajo una presión social y médica sin una previa reflexión y evaluación ética.

Los requisitos derivados de una implementación ética del TPNI en la práctica asistencial que respete la autonomía de la pareja comprenden dos aspectos: 1) Transmitir una información objetiva que se considera necesaria para la toma de decisiones y 2) Ayudar a la pareja a reflexionar sobre los aspectos éticos relacionados con el control del estado de salud del feto y los dilemas que puede derivarse de su realización.

A continuación, pasamos a exponer estos dos requisitos:

### 3.3.1. Transmitir una información objetiva que se considera necesaria para la toma de decisiones

Es tarea del asesor el proporcionar a la pareja toda la información necesaria para la toma de decisiones de un modo lo más objetivamente posible y en lenguaje comprensible de acuerdo a la capacidad de éstos<sup>39</sup>. Esta información debe abarcar las opciones, los beneficios y las limitaciones del TPNI. Entre otros, la información debe incluir los siguientes aspectos:

- A pesar de su alto índice de detección para las trisomías más comunes, se considera un test de cribado que requiere la confirmación de una posible anomalía cromosómica por medio de una técnica invasiva (amniocentesis o biopsia corial).
- Las anomalías que el test pueda detectar (aspectos médicos, consecuencias para la vida del niño, posibles tratamientos y soluciones (también

a nivel social)), en el caso que la pareja decida realizar el TPNI ampliado, cribando así todo el material genético.

- La imposibilidad de tratar clínicamente en la actualidad la mayoría de las anomalías detectadas por el test.
- La imposibilidad de detectar todo tipo de anomalías (un test no asegura un hijo completamente sano).
- La práctica disponibilidad de este test para los futuros padres<sup>40</sup>, incluso cuando no tengan intención de interrumpir el embarazo.

### 3.3.2. Ayudar a los padres a reflexionar sobre los aspectos éticos relacionados con el control del estado de salud del feto y los dilemas que puede derivarse de su realización

Es tarea del asesor alentar a la pareja a considerar y explicitar sus propios valores morales en la toma de decisiones para que se guíen por sus principios de forma responsable<sup>41</sup>.

1. Qué esperan del test: ¿Confirmación de que el embarazo va bien? ¿Tranquilidad acerca de la salud fetal (especialmente para en las gestantes con alto riesgo)?
2. Conocimiento (toma de conciencia) de los propios valores:
  - Visión sobre el aborto en general y en caso de anomalía.
  - Visión sobre la (calidad de) vida de un niño ante un determinado resultado positivo en el test.
  - Impacto de la presencia o detección de una anomalía en relación con el feto y/o el futuro nacido.
  - Visión sobre sus obligaciones respecto a la salud del feto durante el embarazo (asegurar la salud; no dañar la salud) y respecto a la cali-

39 Feinholz D. «Consejo genético», En Enciclopedia de Biomedicina y Bioética (Carlos María Romeo-Casabona, dir.). Cátedra de Derecho y Genoma Humano. Comares, Granada, I, 2011, pp. 442-449

40 Bowman-Smart H, Taylor-Sands M. *Fetal information as shared information: Using NIPT to test for adult-onset conditions*. Monash Bioeth Rev. 2021 Dec;39(Suppl 1):82-102

41 Heinrichs, Bert. "Moral ambivalence. A comment on non-invasive prenatal testing from an ethical perspective". Journal of Perinatal Medicine, vol. 49, no. 8, 2021, pp. 949-952

dad de vida del futuro nacido; relación de la información que proporciona el test con estas obligaciones (cómo utilizar esta información en beneficio del feto).

- Responsabilidad moral de aceptar los medios técnicos disponibles.
- Posible presión social; responsabilidad de responder a las expectativas de otros.

#### 4. Conclusiones

El TPNI presenta ventajas sobre otros tests de cribado prenatal ya que proporciona información bastante fiable, orientando así al diagnóstico definitivo y reduciendo el número de test prenatales invasivos. Estas características positivas lo convierten en un instrumento por excelencia para la toma de decisiones reproductivas responsables además de ayudar a disminuir la ansiedad e inseguridad de la gestante. Estas ventajas representan, no solo un avance técnico, sino también una relevancia ética significativa, ya que la facilidad y seguridad de este test pueden resultar en un imperativo moral de asegurarse de la salud del feto. Pero también esto puede traducirse en la estigmatización hacia ciertas parejas que deseen continuar con un embarazo con alguna alteración genética, además de los dilemas éticos tanto para la pareja como para el profesional médico de continuar o no con un embarazo con anomalías genéticas tales que el feto tenga pocas expectativas y/o calidad de vida. Por lo tanto, esta decisión debe ser madurada en base a la información que el profesional médico les debe brindar, evitando la estigmatización de la sociedad, y sabiendo que lo que está en juego es el mayor don que tenemos, la vida.

Es importante mentalizar a los progenitores que el TPNI no asegura ni descarta (a día de hoy) la ausencia de alguna anomalía genética ni un hijo sano. La posibilidad de detectar anomalías con consecuencias clínicas desconocidas actualmente, plantea también el dilema de considerar de si estos hallazgos deberían ser informados a la pareja.

Uno de los problemas de este tipo de estudios genéticos es que se convierta en un imperativo rutinario, es decir, que una prueba "simple" y segura llegue a

considerarse como un control prenatal rutinario sin un adecuado asesoramiento genético pre-test por parte del clínico, no siendo la gestante consciente de las decisiones éticamente complicadas que pueda ocasionar a la postre la realización de este TPNI. Un estudio genético que sirva para orientar el diagnóstico definitivo, únicamente deberá ofrecerse en los casos en que los beneficios de dicho estudio están por encima de los riesgos asumidos por parte de la gestante o pareja (principio de beneficencia o de proporcionalidad de las terapias). Destacar que el principio de autonomía o libertad exige el respeto del derecho a no saber y el de tomar las decisiones que se consideren más adecuadas para cada individuo, llegando incluso (en ocasiones) a verse como una obligación moral a la hora de obtener información, sobre todo si ésta resulta en beneficio del futuro nacido.

Aunque el principio de justicia exige que todos los individuos de la sociedad incluidos en el sistema nacional de salud tengan el mismo acceso a estos estudios con la finalidad de llegar a un diagnóstico genético, sin que exista ningún tipo de discriminación (económica, social, racial, religiosa, etc.), cumpliendo así el principio de justicia, el principio de no maleficencia o de respeto a la vida humana exige que el asesoramiento genético se proponga únicamente en casos médicamente indicados, y que se trate de evitar todo daño psicológico a la pareja o futura madre.

#### Referencias

- Alcaine MJ, Aulesa C, Barrenechea E, Casals E, González C, Martín I, et al. *Estado actual del cribado prenatal de cromosopatías en España: Resultados encuesta SEQC 2013*. Rev Lab Clin. 2015;8:138-48
- Artal R, Rubinfeld S. *Ethical issues in research*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Aug;43:107-114
- Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, et al. *Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women*. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 10;11(11):CD011767
- Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of bioethics 7th ed*. Oxford University Press; 2013

- Beta J, Lesmes-Heredia C, Bedetti C, Akolekar R. *Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature*. *Minerva Ginecol*. 2018 Apr;70(2):215-219
- Bowman-Smart H, Savulescu J, Gyngell C, Mand C, Delatycki MB. *Sex selection and non-invasive prenatal testing: A review of current practices, evidence, and ethical issues*. *Prenat Diagn*. 2020 Mar;40(4):398-407
- Bowman-Smart H, Taylor-Sands M. *Fetal information as shared information: Using NIPT to test for adult-onset conditions*. *Monash Bioeth Rev*. 2021 Dec;39(Suppl 1):82-102
- Carlson LM, Vora NL. *Prenatal Diagnosis: Screening and Diagnostic Tools*. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017 Jun;44(2):245-256
- Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, Bianchi DW, Bergmann C, Borry P, et al; European Society of Human Genetics; American Society of Human Genetics. *Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening*. *Eur J Hum Genet*. 2015 Nov;23(11):1438-50
- Dufner A. *Non-invasive prenatal testing (NIPT): Does the practice discriminate against persons with disabilities?* *J Perinat Med*. 2021 Jul 6;49(8):945-948
- Durante C. *Bioethics and multiculturalism: Nuancing the discussion*. *J Med Ethics*. 2018 Feb;44(2):77-83
- Escobar-Picasso Emilio, Escobar-Cosme Ana Laura. *Principales corrientes filosóficas en bioética*. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex*. 2010 Jun; 67(3): 196-203
- Farrell RM, Mercer MB, Agatista PK, Smith MB, Philipson E. *It's More Than a Blood Test: Patients' Perspectives on Noninvasive Prenatal Testing*. *J Clin Med*. 2014 Jun 19;3(2):614-31
- Feinholz D. «Consejo genético», En *Enciclopedia de Bio-derecho y Bioética* (Carlos María Romeo- Casabona, dir.). Cátedra de Derecho y Genoma Humano. Comares, Granada, I, 2011, pp. 442- 449
- González-Ramos Z, Zuriguel-Pérez E, Albarca-Riobóo N, Casadó-Marín L. *The emotional responses of women when terminating a pregnancy for medical reasons: A scoping review*. *Midwifery*. 2021 Dec;103:103095
- Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, Monaghan KG, Bajaj K, Best RG, et al. *Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: A position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics*. *Genet Med*. 2016 Oct;18(10):1056-65
- Griffin B, Edwards S, Chitty LS, Lewis C. *Clinical, social and ethical issues associated with non-invasive prenatal testing for aneuploidy*. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2018 Mar;39(1):11-18
- Heinrichs, Bert. *"Moral ambivalence. A comment on non-invasive prenatal testing from an ethical perspective"*. *Journal of Perinatal Medicine*, vol. 49, no. 8, 2021, pp. 949-952
- Hodgson JM, Gillam LH, Sahhar MA, Metcalfe SA. «"Testing times, challenging choices": An Australian study of prenatal genetic counseling». *J. Genet Counsel*, 19, 2010, pp. 22-37
- Huiracocha L, Almeida C, Huiracocha K, Arteaga J, Arteaga A, Blume S. *Parenting children with Down syndrome: Societal influences*. *J Child Health Care*. 2017 Dec;21(4):488-497
- Juvet LK, Ormstad SS, Stoinska-Schneider A, Solberg B, Arentz-Hansen H, Kvamme MK, et al. *Non-Invasive Prenatal Test (NIPT) for Identification of Trisomy 21, 18 and 13*. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at the Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2016 Dec 16. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2016-18
- Kucharik M, Gnip A, Hyblova M, Budis J, Strieskova L, Harsanyova M, et al. *Non-invasive prenatal testing (NIPT) by low coverage genomic sequencing: Detection limits of screened chromosomal microdeletions*. *PLoS One*. 2020 Aug 26;15(8):e0238245
- Lewis C, Silcock C, Chitty LS. *Non-invasive prenatal testing for Down's syndrome: pregnant women's views and likely uptake*. *Public Health Genomics* 2013; 16(5):223-23
- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. *Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum*. *Lancet*. 1997 Aug 16;350(9076):485-7
- Ortiz Lluca E. *Personalist bioethics and utilitarian bioethics*. *Cuad Bioet*. 2013 Jan-Apr;24(80):57-65

- Parens E, Asch A. «Disability rights critique of prenatal genetic testing: reflections and recommendations». *Mental, Retard and Develop. Disabilities Res. Reviews* 9, 2003, pp. 40-47
- Practice bulletin No. 163: Screening for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol.* 2016;127(5):e123-37
- Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. *Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis.* *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Oct;54(4):442-451
- Sánchez Marín JP. *Biología molecular y genética humana.* RCA grupo editor, Madrid, 2021, pp. 37-38
- Sillence KA, Roberts LA, Hollands HJ, Thompson HP, Kiernan M, Madgett TE, et al. *Fetal Sex and RHD Genotyping with Digital PCR Demonstrates Greater Sensitivity than Real-time PCR.* *Clin Chem* 2015;61:1399-407
- Skrzypek H, Hui L. *Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy and single gene disorders.* *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;42:26-38
- Sparks AB, Wang ET, Struble CA, Barrett W, Stokowski R, McBride C, et al. *Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy.* *Prenat Diagn.* 2012 Jan;32(1):3-9
- Suciu ID, Toader OD, Galeva S, Pop L. *Non-Invasive Prenatal Testing beyond Trisomies.* *J Med Life.* 2019 Jul-Sep;12(3):221-224
- Sun S, Hao Y, Qian J, Wang F, Sun Y, Yu X. *Incidence and predictors of paternal anxiety and depression following fetal abnormalities requiring pregnancy termina-*
- tion: A cross-sectional study in China.* *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 May 26;22(1):440
- Swedish Council on Health Technology Assessment. *Prenatal Diagnosis Through Next Generation Sequencing (NGS).* Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2016 Feb. SBU Assessments No. 247
- Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, Agbebiyi A, Uthman OA, Madan J, et al. *Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis.* *BMJ Open* 2016;6:e010002
- Van der Meij KRM, Siermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, et al. *Dutch NIPT Consortium. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands.* *Am J Hum Genet.* 2019 Dec 5;105(6):1091-1101
- Vargas Aldecoa T. *Ethics in the communication of Down syndrome diagnosis.* *Cuad Bioet.* 2019 Sep-Dec;30(100):315-329
- Varkey B. *Principles of Clinical Ethics and Their Application to Practice.* *Med Princ Pract.* 2021;30(1):17-28
- Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. *Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma.* *Prenat Diagn.* 2013;33:662-6
- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Holzgreve W. *Do non-invasive prenatal tests promote discrimination against people with Down syndrome? What should be done?* *J Perinat Med.* 2021 May 31;49(8):965-971